

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 08 OCT. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 210502

<b>REMISE DES PIÈCES</b> <b>DATE</b> 24 DEC 2003 <b>LIEU</b> 75 INPI PARIS 34 SP <b>N° D'ENREGISTREMENT</b> 0315398 <b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b> <b>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI</b> 24 DEC. 2003		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> SANTARELLI 14, avenue de la Grande Armée 75017 PARIS	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> BIF116228/FR			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b> Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date _____ Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Procédé de préparation de n-alkyl-2 (hydroxy-4-benzoyl)-3 benzofurannes et intermédiaires pour sa mise en oeuvre			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b> <input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique		CLARIANT (FRANCE) Société par actions simplifiée _____ 70, Avenue du Général de Gaulle 92800 PUTEAUX FRANCE FRANÇAISE N° de télécopie (facultatif) _____	
Nom ou dénomination sociale _____ Prénoms _____ Forme juridique _____ N° SIREN _____ Code APE-NAF _____ Domicile ou siège Rue _____ Code postal et ville _____ Pays _____ Nationalité _____ N° de téléphone (facultatif) _____ Adresse électronique (facultatif) _____		<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

REMISE DES PIÈCES  
DATE

Réservé à l'INPI

LIEU **24 DEC 2003**  
**75 INPI PARIS 34 SP**  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI **0315398**

DB 540 W / 010801

**Vos références pour ce dossier :**  
(facultatif)

BIF116228/FR

**6 MANDATAIRE** (s'il y a lieu)

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

SANTARELLI

N° de pouvoir permanent et/ou  
de lien contractuel

Adresse

Rue

14 Avenue de la Grande Armée

Code postal et ville

75017 PARIS

Pays

N° de téléphone (facultatif)

01 40 55 43 43

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

**7 INVENTEUR (S)**

**Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques**

Les demandeurs et les inventeurs  
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

**8 RAPPORT DE RECHERCHE**

**Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)**

Établissement immédiat  
ou établissement différé

☒  
☐

Paiement échelonné de la redevance  
(en deux versements)

**Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt**

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX  
DES REDEVANCES**

**Uniquement pour les personnes physiques**

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,  
indiquez le nombre de pages jointes

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR  
OU DU MANDATAIRE**  
(Nom et qualité du signataire)

Georges PERIN N°92.1191  
SANTARELLI

**VISA DE LA PRÉFECTURE  
OU DE L'INPI**

*[Signature]*

5 La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de n-alkyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 benzofurannes et des intermédiaires pour sa mise en œuvre.

On recherche toujours des voies alternatives de préparation de n-alkyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 benzofurannes et notamment du n-butyl-2  
10 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne, intermédiaire pour l'antiarythmique dronédarone.

Dans FR-A-2 665 444, le n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne est préparé par la réaction du n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne (NBBF) sur le chlorure d'anisoyle en présence de tétrachlorure d'étain dans le  
15 dichloroéthane, puis réaction avec le chlorure d'aluminium dans le dichloroéthane :

Le problème majeur de cette synthèse est l'utilisation de l'acide p-anisique ou de son chlorure d'acide qui sont des réactifs onéreux.

D'autre part, le NBBF peut être préparé soit selon la technique  
20 décrite dans FR-A-2 803 846 à partir de la 2-coumaranone, soit à partir de 2-hydroxybenzaldéhyde.

Selon FR-A-2 803 846, le NBBF peut être obtenu en faisant réagir la 2-coumaranone avec l'anhydride pentanoïque et un sel d'acide pentanoïque pour obtenir un mélange de tautomères ((hydroxy-1 pentylidène)-3 nitro-5  
25 benzofuran-3H one-2 et pentanoyle-3 nitro-5 benzofuran-3H one-2) que l'on soumet à l'action de l'acide sulfurique à 40 % dans l'acide acétique pour obtenir le NBBF attendu.

Il serait donc souhaitable de disposer d'un procédé de préparation de n-alkyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 benzofurannes et particulièrement du  
30 n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne doté d'un bon rendement, simple à mettre en œuvre et avec une bonne pureté.

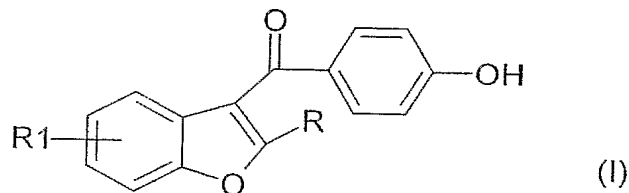
Or après de longues recherches la demanderesse a découvert avec

étonnement que la réaction de composés (hydroxy-1 alkylidène)-3 benzofuran-3H one-2 ou leurs formes tautomères cétoniques alcanoylé-3 benzofuran-3H one-2 en présence d'un catalyseur acide concentré favorisait la formation de n-alkyl-2 carboxy-3 benzofurannes.

5 Un autre élément surprenant de cette voie de synthèse réside dans la réaction sélective en position para d'un éther de phénol non substitué en 2 et 6 dans une réaction de Friedel et Craft, permettant d'obtenir essentiellement un dérivé alcoxy-4 et très peu de dérivé alcoxy-2.

10 Cette particularité permet d'effectuer l'étape de déalkylation sur le mélange du dérivé alcoxy-4 et du dérivé alcoxy-2 sans être obligé d'effectuer une séparation préalable et d'obtenir le produit souhaité avec un bon rendement et une bonne pureté.

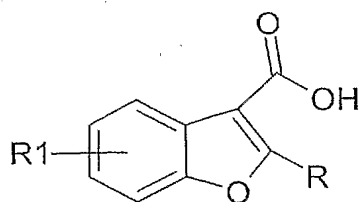
15 C'est pourquoi la présente demande a pour objet un procédé de préparation d'un n-alkyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 benzofuranne de formule (I)



dans laquelle R représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone et R1 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical alcoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un atome d'halogène ou un radical nitro,

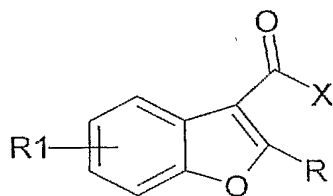
20 dans lequel

a) on fait réagir un alkyl-2 carboxy-3 benzofuranne de formule (II)



(II)

dans laquelle R et R1 ont la signification déjà indiquée, avec un agent d'halogénéation pour obtenir le composé de formule (III)



(III)

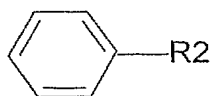
5

dans laquelle X représente un atome d'halogène et R et R1 ont la signification déjà indiquée,

b) puis que l'on fait réagir le composé de formule (III) avec un alcoxyphényle de

10

formule

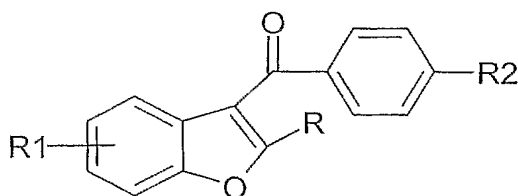


dans laquelle R2 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,

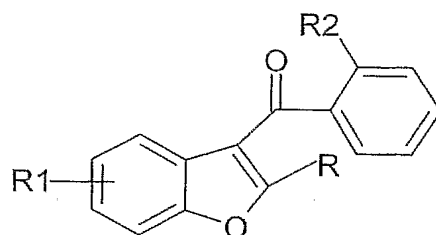
15

en présence d'un acide de Lewis pour obtenir un mélange d'alkyl -2 (alcoxy-4 benzoyl)-3 benzofuranne de formule (IV) et d'alkyl -2 (alcoxy -2 benzoyl)-3 benzofuranne de formule (IV Bis)

20



(IV)



(IV Bis)

- 5 dans lesquelles R, R1 et R2 ont la signification déjà indiquée,  
 c) que l'on soumet à une réaction de déalkylation pour obtenir le produit de  
 formule (I) que l'on isole si désiré.

Dans la formule (I) et dans ce qui suit, le terme radical alkyle  
 linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 3 atomes de carbone représente par  
 10 exemple un radical propyle, éthyle ou méthyle. Le terme radical alkyle linéaire ou  
 ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone représente par exemple un  
 radical n-pentyle, n-propyle, éthyle, de préférence un radical n-butyle. Le terme  
 radical alcoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone  
 représente par exemple un radical propoxy, éthoxy, de préférence un radical  
 15 méthoxy. Le terme atome d'halogène ou le substituant X représente par  
 exemple un atome d'iode ou de brome, de préférence un atome de chlore.

Le noyau benzofuranne peut comporter 4 radicaux R1, de  
 préférence 2 radicaux R1, et particulièrement 1 seul radical R1.

20 Le radical R1 est de préférence situé en position 5 ou 7 et  
 particulièrement en position 5.

A titre d'agent d'halogénéation, on peut utiliser par exemple le  
 trichlorure de phosphore  $\text{PCl}_3$ , le pentachlorure de phosphore  $\text{PCl}_5$ ,  
 l'oxychlorure de phosphore  $\text{POCl}_3$ , le chlorure d'oxalyle  $(\text{COCl})_2$ , le phosgène  
 $\text{COCl}_2$ , et particulièrement le chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$ .

25 Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre de  
 l'invention, la quantité d'agent d'halogénéation mise en œuvre est telle que le  
 rapport molaire agent d'halogénéation/composé de formule (II) a une valeur de 1



à 5, de préférence de 1,1 à 2.

Dans d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre de l'invention, la réaction d'halogénéation a lieu à une température située entre la température ambiante et la température de reflux du milieu réactionnel.

5 Dans encore d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre de l'invention, la réaction de l'alkyl-2 carboxy-3 benzofuranne de formule (II) avec l'agent d'halogénéation est réalisée en présence d'un solvant organique qui est avantageusement un hydrocarbure halogéné aliphatique et/ou aromatique, particulièrement le chlorobenzène ou un alcoxyphényle, particulièrement  
10 l'anisole.

Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre de l'invention, la quantité d'alcoxyphényle mise en œuvre est telle que le rapport molaire alcoxyphényle / composé de formule (III) va de 1 à 10, de préférence de 1 à 2, et notamment est égal à 1,2 environ.

15 Dans d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre de l'invention, la température de la réaction entre le composé de formule (III) et l'alcoxyphényle est comprise entre  $-5^{\circ}\text{C}$  et la température ambiante, de préférence entre  $0^{\circ}\text{C}$  et  $5^{\circ}\text{C}$ .

Cette réaction est avantageusement réalisée en présence d'un  
20 solvant organique qui est de préférence un hydrocarbure halogéné aliphatique et/ou aromatique, particulièrement le chlorobenzène ou un alcoxyphényle, particulièrement l'anisole.

L'acide de Lewis utilisé dans la réaction entre le composé de formule (III) et l'alcoxyphényle peut être par exemple un halogénure  
25 d'aluminium, un halogénure de bore, un halogénure de titane, un halogénure d'étain, un halogénure de bismuth, un halogénure ferrique et de préférence le chlorure d'aluminium.

Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre de l'invention, la quantité d'acide de Lewis mise en œuvre est telle que le rapport  
30 molaire acide de Lewis / composé de formule (III) va de 1 à 10, de préférence de 1 à 1,5, et notamment est égal à 1,2 environ.

Pour réaliser la déalkylation, on peut utiliser par exemple les

techniques décrites dans Greene, T. W., Protective Groups in Organic Synthesis, Chapitre 3, John Wiley and Sons, New York, 3<sup>ème</sup> édition, 1999, pages 250-254.

De préférence, on utilise comme agent de déalkylation le  
5 chlorhydrate de pyridine, l'acide iodhydrique, l'acide bromhydrique et particulièrement on chauffe en présence d'un acide de Lewis.

L'acide de Lewis utilisé dans la réaction de déalkylation peut être par exemple un halogénure d'aluminium, un halogénure de bore, un halogénure de titane, un halogénure d'étain, un halogénure de bismuth, un halogénure  
10 ferrique et de préférence le chlorure d'aluminium.

Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre de l'invention, la quantité d'acide de Lewis mise en œuvre dans l'étape de déalkylation est telle que le rapport molaire acide de Lewis / composé de formule (IV) et (IV Bis) va de 1 à 10, de préférence de 2 à 5 et notamment est  
15 égal à 3 environ.

La température de chauffage dans l'étape de déalkylation peut aller de 40 °C à 100 °C, de préférence de 50 °C à 65 °C.

La déalkylation est réalisée notamment en présence d'un solvant organique qui est de préférence un hydrocarbure halogéné aliphatique et/ou  
20 aromatique et plus particulièrement le chlorobenzène.

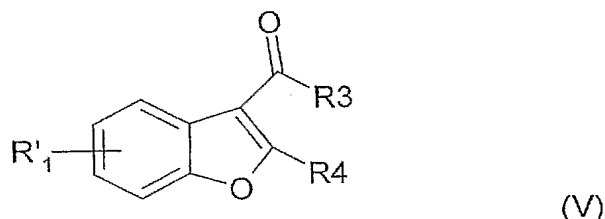
Les composés de formule (II) peuvent être préparés par traitement de composés (hydroxy-1 alkylidène)-3 benzofuran-3H one-2 ou leurs formes tautomères cétoniques alcanoyl-3 benzofuran-3H one-2 à l'aide d'un catalyseur acide en solution aqueuse concentrée à 80 à 95 %, par exemple à  
25 l'aide d'acide sulfurique concentré à 90 %, de préférence dans un acide carboxylique et notamment dans l'acide acétique.

Les composés intermédiaires de formules (II) et (III) possèdent de très intéressantes propriétés. Ils conduisent facilement par une réaction de Friedel et Craft, essentiellement à un dérivé alcoxy-4 et très peu de dérivé  
30 alcoxy-2, en général dans un rapport de 95/5 à 97/3.

Cette propriété inattendue permet d'effectuer l'étape de déalkylation sur le mélange du dérivé alcoxy-4 et du dérivé alcoxy-2 sans être

obligé d'effectuer une séparation préalable et ainsi d'obtenir le produit souhaité avec un bon rendement et une bonne pureté.

C'est pourquoi la présente demande a aussi pour objet un composé de formule (V)



5

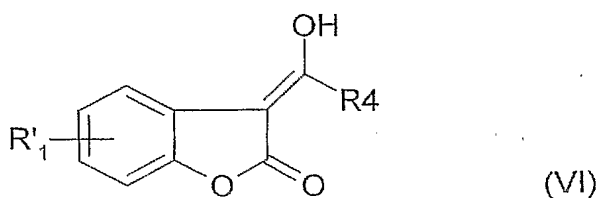
dans laquelle R3 représente un radical hydroxy ou de préférence a la signification de X, R4 représente un radicale alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 5 atomes de carbone et R'1 représente un radical nitro.

Le terme radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 2 à 5 atomes de carbone représente par exemple un radical éthyle, n-propyle, pentyle et de préférence un radical n-butyle.

Le noyau benzofuranne peut comporter 2 radicaux R'1 et de préférence 1 seul radical R'1.

Le radical R'1 est de préférence situé en position 5 ou 7 et particulièrement en position 5.

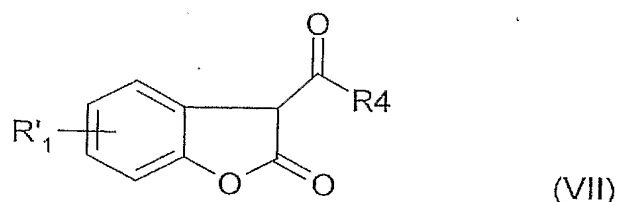
La présente demande a enfin pour objet un procédé de préparation des n-alkyl-2 carboxy-3 benzofurannes de formule (II), caractérisé par le fait que l'on traite par chauffage une (hydroxy-1 alkylidene)-3 benzofuran-3H one-2 de formule (VI) :



20

ou sa forme tautomère cétonique, l'alcanoyl-3 benzofuran-3H one-2 de

formule (VII) :



dans lesquelles R4 a la signification déjà indiquée et R'1 a la signification déjà  
 5 indiquée, de préférence dans un acide carboxylique notamment dans l'acide  
 acétique, et par un catalyseur acide en solution aqueuse concentrée à au moins  
 80 % en poids, de préférence entre 80 % et 95 % en poids, par exemple un  
 acide de Brønsted comme l'acide chlorhydrique et particulièrement l'acide  
 sulfurique entre 80 % et 95 % en poids, notamment concentré à 90 %, puis que  
 10 l'on isole le produit de formule (II) attendu.

La réaction peut être mise en œuvre à pression atmosphérique ou  
 sous pression.

Les conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-  
 dessus décrites s'appliquent également aux autres objets de l'invention visés ci-  
 15 dessus, notamment aux composés de formule (V).

Les exemples qui suivent illustrent la présente demande.

Exemple 1 : Préparation du n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5  
benzofuranne

20 Stade A

Dans un réacteur contenant 400 g de chlorobenzène, on charge  
 sous agitation et atmosphère anhydre 133 g de n-butyl-2 carboxy-3 nitro-5  
 benzofuranne.

Après avoir porté le mélange à une température voisine de 80°C,  
 25 on ajoute en 20 minutes environ 108 g de chlorure de thionyle puis on maintient  
 le milieu réactionnel sous agitation à une température voisine de 80°C pendant  
 9 heures.

On distille sous vide le chlorure de thionyle en excès et une partie  
 du chlorobenzène tout en évitant de dépasser 80°C dans le bouilleur.

Après distillation de 150 g de mélange, on refroidit la solution de chlorure d'acide (environ 360 g) que l'on utilise telle quelle au stade suivant.

#### Stade B

5 Dans un autre réacteur, on introduit 350 g de chlorobenzène et 80 g de chlorure d'aluminium puis on refroidit à une température voisine de 0°C.

On ajoute 61 g d'anisole en 15 minutes à cette température puis on ajoute la solution de chlorure d'acide du stade A en 1 heure environ en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 5°C.

10 On laisse la température remonter au voisinage de 20 °C en 1 heure environ.

Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on dose par CLHP (chromatographie liquide haute performance) avec étalonnage externe la formation de 171 g de n-butyl-2 (méthoxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne et  
15 4 g de n-butyl-2 (méthoxy-2 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne.

#### Stade C

On ajoute 680 g de chlorobenzène et 120 g de chlorure d'aluminium puis le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 7 heures.

20 Le milieu est ensuite hydrolysé par 400 g d'eau. On laisse décanter à une température voisine de 60°C et la phase organique est extraite trois fois par 600 g d'eau à 60 °C.

La phase organique résultante est séchée par distillation azéotropique sous pression réduite à 60°C.

25 On laisse refroidir le milieu à température ambiante puis 2 heures à 3°C.

Le produit solide est filtré puis lavé avec 360 g de chlorobenzène.

Après séchage sous pression réduite à poids constant, on obtient 138,5 g de n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne sous forme  
30 d'un solide beige grisâtre titrant 99,5 % en acidimétrie.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0,8 (t, J = 7,6Hz, 3H) ;  $\delta$  1,3 (s, J = 7,6 Hz, 2H) ;  $\delta$  1,7 (q, J = 7,6 Hz, 2H) ;  $\delta$  2,8 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ;  $\delta$  5,5 (s, 1H) ;  $\delta$  7,7 et

6,9 (système AB, JAB = 7 Hz, 4H);  $\delta$  7,5 (d, J = 9 Hz, 1H) ;  $\delta$  8,15 (dd, J = 2,4 Hz, J = 9 Hz, 1H) ;  $\delta$  8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

#### Préparation du n-butyl-2 carboxy-3 nitro-5 benzofuranne

5 Le n-butyl-2 carboxy-3 nitro-5 benzofuranne de départ peut être préparé de la manière suivante :

Dans un ballon tricol on charge 263 g de (hydroxy-1 pentylidène)-3 nitro-5 benzofuran-3H one-2, 480 g d'acide acétique et 190 g d'acide sulfurique concentré à 90 %.

10 On porte le mélange au reflux sous agitation pendant 2 heures, la température intérieure se situant au voisinage de 127-128°C.

On refroidit le milieu réactionnel au voisinage de 10°C puis on filtre le précipité.

15 Le solide obtenu est lavé par 100 g d'acide acétique puis par 300 g d'eau.

Après séchage, on obtient 202,5 g de produit beige titrant 99 % par acidimétrie.

Point de fusion : 207°C (DSC Mettler 2673, 3°C/mn)

20 RMN 1H (DMSO-d6) :  $\delta$  0,90 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ;  $\delta$  1,30 (m, 2H) ;  $\delta$  1,70 (m, 2H) ;  $\delta$  3,19 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ;  $\delta$  7,83 (d, J = 9 Hz, 1H) ;  $\delta$  8,20 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, 1H) ;  $\delta$  8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

25 Exemple 2 : Préparation du n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne

#### Stade A

Dans un réacteur contenant 116 g d'anisole, on charge sous agitation et atmosphère anhydre 56 g de n-butyl-2 carboxy-3 nitro-5 benzofuranne.

30 Après avoir porté le mélange à une température voisine de 80°C, on ajoute en 20 minutes environ 28 g de chlorure de thionyle puis on maintient le milieu réactionnel sous agitation à une température voisine de 80 °C pendant

3 heures.

On distille sous pression réduite le chlorure de thionyle en excès et une partie de l'anisole tout en évitant de dépasser 80°C dans le bouilleur.

Après distillation de 6 g de mélange, on refroidit la solution de  
5 chlorure d'acide (environ 170 g).

#### Stade B

Dans un autre réacteur, on introduit 80 g d'anisole, on refroidit à 0°C environ, puis on additionne 34 g de chlorure d'aluminium et on ajoute sous  
10 agitation la solution de chlorure d'acide précédente refroidie à 0°C en 1 heure environ tout en évitant que la température du milieu réactionnel ne dépasse 5°C puis on laisse revenir à température ambiante.

Après 1 heure d'agitation à cette température, on dose par CLHP  
(chromatographie liquide haute performance) avec étalonnage externe la  
15 formation de 71 g de n-butyl-2 (méthoxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne et 2,4 g de n-butyl-2 (méthoxy-2 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne.

#### Stade C

La suspension est distillée sous 40 mm de mercure de façon à  
20 maintenir la température du milieu réactionnel inférieure à 65°C. Après distillation de 130 g d'anisole, le résidu est repris par 550 g de chlorobenzène puis on ajoute 69 g de chlorure d'aluminium et le milieu réactionnel est porté sous agitation à une température voisine de 60°C.

Après 7 heures à cette température, le milieu est hydrolysé par  
25 170 g d'eau en maintenant la température à 60°C environ, puis après décantation, la phase organique est lavée trois fois par 250 g d'eau à une température voisine de 60°C.

L'analyse par CLHP de la phase organique résultante montre la formation de 66,4 g de n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne et  
30 de 2,3 g de n-butyl-2 (hydroxy-2 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne.

En opérant de la même manière que dans l'exemple 2, on récupère 53,8 g de n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne titrant

99,4 % en acidimétrie.

Exemple 3 : Préparation du n-butyl-2 chlorocarbonyl-3 nitro-5 benzofuranne

5

Dans un réacteur contenant 400 g de chlorobenzène, on charge sous agitation et atmosphère anhydre 133 g de n-butyl-2 carboxy-3 nitro-5 benzofuranne.

10 Après avoir porté le mélange à une température voisine de 80°C, on ajoute en 20 minutes environ 108 g de chlorure de thionyle puis on maintient le milieu réactionnel sous agitation à une température voisine de 80°C pendant 9 heures.

On distille sous vide le chlorure de thionyle en excès et une partie du chlorobenzène tout en évitant de dépasser 80°C dans le bouilleur.

15 Après distillation de 150 g de mélange, on refroidit la solution de chlorure d'acide (environ 360 g)

On ajoute 850 g de n-heptane sous agitation puis on refroidit 1 h à 0°C. Le précipité obtenu est filtré, lavé par 1 litre de n-heptane puis séché sous vide à l'abris de l'humidité.

20 On obtient 85 g du chlorure d'acide attendu.

Point de fusion : 66,2°C (DSC Mettler 2673, 5°C/mn).

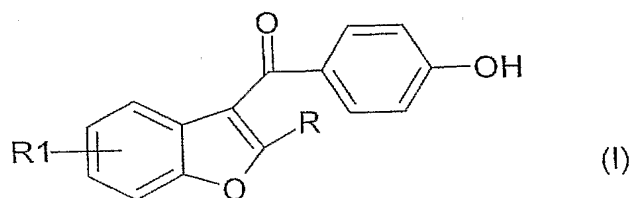
25 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ;  $\delta$  1,45 (m, J = 7,6 Hz, 2H) ;  $\delta$  1,8 (m, J = 7,6 Hz, 2H) ;  $\delta$  3,23 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ;  $\delta$  7,6 (d, J = 9,1 Hz, 1H) ;  $\delta$  8,3 (dd, J<sub>1</sub> = 9,1 Hz, J<sub>2</sub> = 2,3 Hz, 1H) ;  $\delta$  9,0 (d, J = 2,3 Hz, 1H)



REVENDEICATIONS

1. Un procédé de préparation d'un n-alkyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 benzofuranne de formule (I)

5

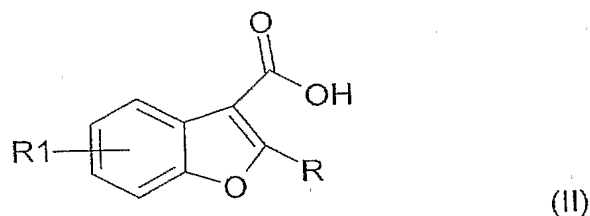


dans laquelle R représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone et R1 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical alcoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un atome d'halogène ou un radical nitro,

10

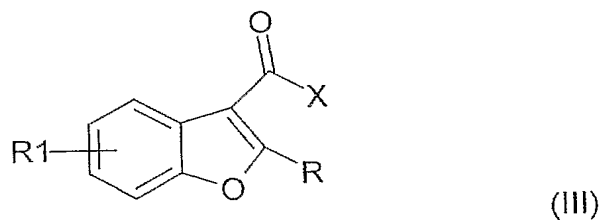
dans lequel

a) on fait réagir un alkyl-2 carboxy-3 benzofuranne de formule (II)



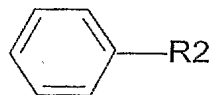
15

dans laquelle R et R1 ont la signification déjà indiquée, avec un agent d'halogénéation pour obtenir le composé de formule (III)



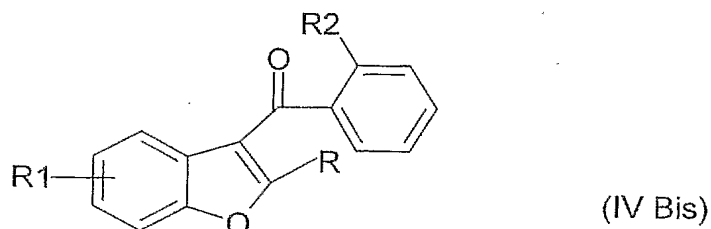
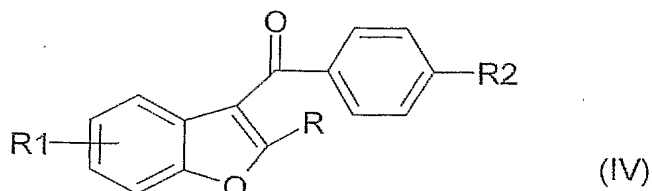
dans laquelle X représente un atome d'halogène et R et R1 ont la signification déjà indiquée,

- b) puis que l'on fait réagir le composé de formule (III) avec un alcoxyphényle de  
5 formule



- dans laquelle R2 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié renfermant de  
1 à 5 atomes de carbone,  
10 en présence d'un acide de Lewis pour obtenir un mélange d'alkyl -2 (alcoxy-4 benzoyl)-3 benzofuranne de formule (IV) et d'alkyl -2 (alcoxy -2 benzoyl)-3 benzofuranne de formule (IV Bis)

15



20

dans lesquelles R, R1 et R2 ont la signification déjà indiquée,

- c) que l'on soumet à une réaction de déalkylation pour obtenir le produit de  
formule (I) que l'on isole si désiré.

25

2. Un procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

l'agent d'halogénéation est choisi parmi le trichlorure de phosphore  $\text{PCl}_3$ , le pentachlorure de phosphore  $\text{PCl}_5$ , l'oxychlorure de phosphore  $\text{POCl}_3$ , le chlorure d'oxalyle  $(\text{COCl})_2$ , le phosgène  $\text{COCl}_2$  et le chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$ .

3. Un procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que  
5 la quantité d'agent d'halogénéation mise en œuvre est telle que le rapport molaire agent d'halogénéation/composé de formule (II) a une valeur de 1 à 5.

4. Un procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'alcoxyphényle est l'anisole.

5. Un procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en  
10 ce que la réaction du composé de formule (II) avec l'agent d'halogénéation est réalisée en présence d'un solvant organique choisi parmi les hydrocarbures halogénés aliphatiques et/ou aromatiques et les alcoxyphényles.

6. Un procédé selon l'une des revendications 4 et 5, caractérisé en ce que la réaction du composé de formule (II) avec l'agent d'halogénéation est  
15 réalisée en présence d'un solvant organique qui est l'anisole.

7. Un procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la quantité d'alcoxyphényle mise en œuvre est telle que le rapport molaire alcoxyphényle / composé de formule (III) est de 1 à 10.

8. Un procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en  
20 ce que la température de la réaction entre le composé de formule (III) et l'alcoxyphényle est comprise entre  $-5^\circ\text{C}$  et la température ambiante.

9. Un procédé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la réaction entre le composé de formule (III) et l'alcoxyphényle est réalisée en présence d'un solvant organique qui est un hydrocarbure halogéné  
25 aliphatique et/ou aromatique ou un alcoxyphényle.

10. Un procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'acide de Lewis utilisé dans la réaction entre le composé de formule (III) et l'alcoxyphényle est un halogénure d'aluminium, un halogénure de bore, un halogénure de titane, un halogénure d'étain, un halogénure de bismuth, un  
30 halogénure ferrique ou le chlorure d'aluminium.

11. Un procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la quantité d'acide de Lewis est telle que le rapport molaire acide de

# REVENDICATIONS

## 1. Servomoteur d'assistance au freinage comprenant :

- Une tige de commande permettant de commander une vanne trois voies,
  - Un plongeur (10) mobile axialement sous la commande de la tige de commande (8) et présentant une face d'appui d'extrémité (S1a),
  - Un piston pneumatique (5) mobile également axialement sous l'effet d'une différence de pression induite par la vanne trois voies, présentant un trou entouré d'une face annulaire d'appui (S2a) et dans lequel coulisse ledit plongeur (10),
  - Un disque de réaction (11) en matériau déformable élastiquement présentant une face arrière (S11b) appliquée à la face annulaire d'appui (S2a) du piston pneumatique et destinée à recevoir les efforts appliqués par cette face annulaire et par la face d'appui d'extrémité (S1a) du plongeur (10),
  - Un dispositif de poussée (20, 22) dont une première extrémité est en appui contre une face avant (S11a) du disque de réaction (11) opposée à la face arrière (S11b) et dont une deuxième extrémité est en appui contre un organe à commander, de façon à transmettre un effort du disque de réaction (11) vers l'organe à commander,
- caractérisé en ce que le dispositif de poussée comporte :
- une pièce d'appui (20) possédant une surface d'appui plane (20b) destinée à être en appui

Lewis / composé de formule (III) est de 1 à 10.

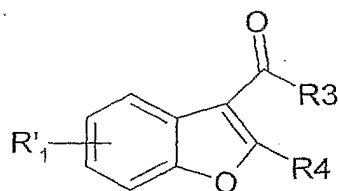
12. Un procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que la déalkylation est effectuée à chaud en présence d'un acide de Lewis.

5 13. Un procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'acide de Lewis utilisé dans la réaction de déalkylation est un halogénure d'aluminium, un halogénure de bore, un halogénure de titane, un halogénure d'étain, un halogénure de bismuth, un halogénure ferrique ou le chlorure d'aluminium.

10 14. Un procédé selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que la quantité d'acide de Lewis mise en œuvre dans l'étape de déalkylation est telle que le rapport molaire acide de Lewis / composé de formule (IV) et (IV Bis) est de 1 à 10.

15 15. Un procédé selon l'une des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que la température de chauffage dans l'étape de déalkylation est de 40°C. à 100 °C.

16. Un composé de formule (V)



(V)

20

dans laquelle R3 représente un radical hydroxy ou a la signification de X déjà indiquée à la revendication 1, R4 représente un radicale alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 5 atomes de carbone et R1 représente un radical nitro.

25

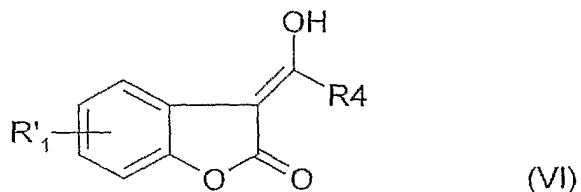
17. Un composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que R1 représente un radical nitro en position 5 et R4 représente un radical n-butyle.

18. Un procédé de préparation d'une n-alkyl-2 carboxy-3

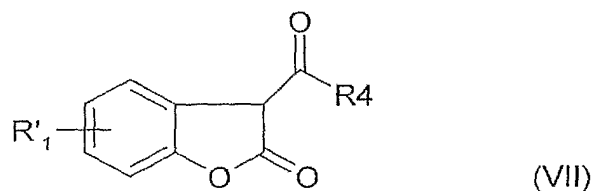
contre la face avant (S11a) du disque de réaction (11) et possédant une ouverture centrale (23) située dans une zone correspondant sensiblement audit trou du piston,

- 5                   • une tige de poussée (22) traversant l'ouverture de la pièce d'appui (20) de façon à appuyer par une face d'extrémité arrière sur la face avant du disque de réaction (11), cette tige étant rendue solidaire de la pièce d'appui (20).
- 10       2. Servomoteur d'assistance au freinage selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dispositif de poussée comporte une pièce creuse (21) solidaire de ladite pièce d'appui (20) dont la partie creuse correspond à l'ouverture de la pièce d'appui (20) et
- 15       dont l'axe est sensiblement perpendiculaire à la face avant du disque de réaction (11), la tige de poussée (22) étant placée dans cette partie creuse et traversant l'ouverture de la pièce d'appui (20).
- 20       3. Servomoteur d'assistance au freinage selon la revendication 1, caractérisé en ce que la face d'extrémité arrière de la tige de poussée (22) est de forme convexe.
- 25       4. Servomoteur d'assistance au freinage selon la revendications 2 caractérisé en ce que la pièce creuse (21) est sertie sur la tige de poussée (22).
5. Servomoteur d'assistance au freinage selon la revendication 2 caractérisé en ce que la pièce creuse (21) est soudée sur la tige de poussée (22).
- 30       6. Servomoteur d'assistance au freinage selon la revendication 5 caractérisé en ce que la pièce

benzofurannes de formule (II), caractérisé par le fait que l'on traite par chauffage une (hydroxy-1 alkylidene)-3 benzofuran-3H one-2 de formule (VI) :



5 ou de sa forme tautomère cétonique, l'alcanoyl-3 benzofuran-3H one-2 de formule (VII) :



dans lesquelles R4 et R'1 ont la signification déjà indiquée à la revendication 16,  
10 et par un catalyseur acide en solution aqueuse concentrée à au moins 80 % en poids, puis que l'on isole le produit de formule (II) attendu.

19. Un procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que le traitement par chauffage du composé de formule (VI) ou de formule (VII) est effectué dans un acide carboxylique.

15 20. Un procédé selon l'une des revendications 18 et 19, caractérisé en ce que le catalyseur acide en solution aqueuse concentrée est l'acide sulfurique concentré entre 80 % et 95 % en poids.

creuse (21) et la tige de poussée (22) sont cylindriques.

5 7. Servomoteur d'assistance au freinage selon la revendication 5 caractérisé en ce que la pièce d'appui (20) comporte une pièce plane possédant ladite surface d'appui et munie de flancs latéraux destinés à enserrer le disque de réaction (11).

10 8. Servomoteur d'assistance au freinage selon la revendication 5 caractérisé en ce que la position de la tige d'appui dans la pièce creuse (21) et dans l'ouverture de la pièce d'appui (20) est réglée de façon qu'elle appuie et qu'elle déforme éventuellement le disque de réaction (11).

15 9. Procédé de réglage du saut d'un servomoteur d'assistance au freinage, lequel servomoteur comporte un système de transmission d'effort comprenant:

- une tige de commande permettant de commander une vanne trois voies,

20 • un plongeur (10) mobile axialement sous la commande de la tige de commande (8) et présentant une face d'appui d'extrémité (S1a),

25 • un piston pneumatique (5) mobile axialement sous l'effet d'une différence de pression induite par la vanne trois voies, présentant un trou axial entouré en face avant d'une face annulaire d'appui (S2a) et dans lequel coulisse ledit plongeur (10),

30 • un disque de réaction (11) en matériau déformable élastiquement présentant une face arrière (S11b) appliquée à la face annulaire d'appui (S2a)



du piston pneumatique et destinée à recevoir les efforts appliqués par cette face annulaire et par la face d'appui d'extrémité (S1a) du plongeur (10),

5           • une pièce d'appui (20) possédant une surface d'appui plane (20b) destinée à être en appui contre la face avant (S11a) du disque de réaction (11) et une tige de poussée (22) commandée axialement par la pièce d'appui de façon à transmettre un effort du disque de réaction (11)  
10       vers un organe à commander,

caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes:

15           • mise en place de la tige de poussée dans un trou traversant axialement la pièce d'appui (20) de façon que la tige de poussée appuie par une face d'extrémité arrière (22b) sur la face avant (S11a) du disque de réaction (11),

20           • réglage de la distance entre la face arrière (S11b) du disque de réaction et la face avant (S1a) du plongeur (10) par déplacement axial de la tige de poussée par rapport à la face avant (S11a) du disque de réaction (11),

25           • fixation de la tige de poussée à la pièce d'appui.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1.12.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		BIF116228/FR	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>			
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)			
Procédé de préparation de n-alkyl-2 (hydroxy-4-benzoyl)-3 benzofurannes et intermédiaires pour sa mise en oeuvre			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
CLARIANT (FRANCE)			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>			
<b>1</b>	Nom	SCHOUTEETEN	
	Prénoms	Alain	
Adresse	Rue	17, rue de Normandie	
	Code postal et ville	19 5 4 6 0 EZANVILLE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>2</b>	Nom	BLEGER	
	Prénoms	François	
Adresse	Rue	3, rue Pierre Sautée	
	Code postal et ville	16 0 3 5 0 TROSLY BREUIL	
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>3</b>	Nom	MORDACQ	
	Prénoms	Françoise	
Adresse	Rue	17 rue Henri Massein	
	Code postal et ville	16 0 3 5 0 TROSLY BREUIL	
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b>		Le 24 décembre 2003	
<b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b>		Georges PERIN N°92.1191	
<b>OU DU MANDATAIRE</b>		SANTARELLI	
<b>(Nom et qualité du signataire)</b>			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

6 bis, rue de Saint Pétersbourg  
5800 Paris Cedex 08

téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 2. / 2.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

**INV**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

**Vos références pour ce dossier (facultatif)**

BIF116228/FR

**N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL**

**TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)**

Procédé de préparation de n-alkyl-2 (hydroxy-4-benzoyl)-3 benzofurannes et intermédiaires pour sa mise en oeuvre

**LE(S) DEMANDEUR(S) :**

CLARIANT (FRANCE)

**DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :**

<b>1</b>	Nom	PIRON	
	Prénoms	Jérôme	
Adresse	Rue	13, rue des Buttes	
	Code postal et ville	61 015 0	JANVILLE
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>2</b>	Nom		
	Prénoms		
Adresse	Rue		
	Code postal et ville	[ ][ ][ ][ ][ ]	
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>3</b>	Nom		
	Prénoms		
Adresse	Rue		
	Code postal et ville	[ ][ ][ ][ ][ ]	
Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

**DATE ET SIGNATURE(S)**  
**DU (DES) DEMANDEUR(S)**  
**OU DU MANDATAIRE**  
(Nom et qualité du signataire)

Le 24 décembre 2003  
Georges PERIN N°92.1191  
SANTARELLI

PCT/IB2004/004158

